

УДК 57.017+616-007.7.004.1:616.36-002/.578.833.2

СПІВСТАВЛЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ І БІОХІМІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

І.В. Гомоляко¹, В.І. Янченко², І.О. Швадчин¹, Н.Є. Клочкова¹

¹Національний Інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова
АМН України, м. Київ

²ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського
АМН України», м. Київ

Ключові слова: хронічний гепатит С, морфологія, біохімія, ІГА, фіброз.

СОПОСТАВЛЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

И.В. Гомоляко, В.И. Янченко, И.А. Швадчин, Н.Е. Клочкова

Сопоставление морфологических и биохимических характеристик при ХГС выявило наиболее тесную корреляционную связь между ИГА и степенью фиброза и такими показателями как длительность заболевания, возраст больных, уровень альбумина, общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, ЛДГ, АсАТ, АлАТ и ГГТП. Уровень этих показателей существенно изменяется при повышении активности процесса. Целесообразным и перспективным является дальнейший поиск возможностей неинвазивной диагностики ИГА и фиброза печени на основе использования простых общедоступных биохимических и других лабораторных и клинических исследований.

Ключевые слова: хронический гепатит С, морфология, биохимия, индекс гистологической активности, фиброз.

COMPARISON OF MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WITH CHHC

I. Gomolyako, V. Yanchenko, I. Shvadchin, N. Klotchkova

Comparison of morphological and biochemical characteristics of ChHC revealed the most close correlation between histological activity index and stage of fibrosis, duration of disease, age of patients, level of albumin, direct and indirect bilirubin, alkaline phosphatase, timol test, LDY, AsAT, ALAT and GGTP. The level of these indexes

modifies significantly when activity of process increases. Further search for opportunities of noninvasive diagnostics of histological activity index and stage of fibrosis of liver on the basis of simple and generally available biochemical and other laboratory and clinical examinations is considered a reasonable and perspective issue.

Key words: chronic hepatitis C, morphology, biochemistry, histological activity index, fibrosis.

Вступ. Проблема хронічного гепатиту С (ХГС) в світі з кожним роком набуває все більшої ваги і, відповідно, зростає запит на нові методи діагностики та контролю за перебігом хвороби та ефективністю лікування. В цих напрямках проводяться активні пошукові дослідження, накопичуються дані, під впливом яких нерідко відбувається еволюція поглядів на дане захворювання, а також створюються нові діагностичні прийоми [1,2,3,4,5]. В цілому слід зазначити, увага дослідників, головним чином, зосереджена на виявленні фіброзних змін в печінці, як найбільш небезпечних з огляду на можливі ускладнення.

Найважливішим в діагностиці ХГС є визначення активності процесу та стадії фіброзу. Пункційна біопсія печінки (ПБП) залишається найбільш точним діагностичним методом та в більшості клінічних випадків дозволяє отримати суттєво важливу для хворого інформацію. Що стосується безпечності процедури ПБП, то більш ніж десятирічний досвід її виконання свідчить, що при дотриманні всіх вимог та правильному відборі хворих вона є цілком безпечною. Сучасні відомі системи напівкількісної оцінки активності та фіброзу печінки (METAVIR, R. Knodell і співавт. та інш.) дозволяють уніфікувати і при-

швидшити морфологічну оцінку патологічних змін в печінці при ХГС [6,7,8,9]. Але в цілому, обмеження використання ПБП має певні об'єктивні і суб'єктивні причини і недоліки.

Неінвазивні (апаратні та біохімічні методи) – є більш популярними. Так, наприклад, апарат “Fibro Scan”, який використовує імпульсну еластометрію, дозволяє оцінити стадію фіброзу. Він є найбільш інформативним при диференціації цирозу печінки (F4) та тяжкого фіброзу (F3), а за відсутності фіброзу (F0), при ожирінні, вузьких міжреберних проміжках і об'ємних утвореннях печінки дає хибні результати [10]. Можливість досить точно оцінювати цироз та стеатоз печінки дає ультразвукове дослідження з використанням УЗ – апаратів за допомогою 3Д + ПД режимів з функцією VOCAL для обчислювання даних [11]. На етапі вивчення знаходиться розроблений УЗ-апарат, в якому використовується принцип розрахунку щільності тканини при проникненні крізь неї ультразвуку [12].

В діагностиці ХГС широко використовуються удосконалені сучасні методи так званої “біохімічної біопсії” (“Acti-Test”, “Fibro-Max”, FibroTest). Однак, їх недоцільно використовувати при гострому гепатиті, а хибно-позитивні результати обу-

мовлені підвищенням білірубину не пов'язаного з хронічним гепатитом (синдром Жильберу, гемоліз, підпечінковий холестаз, прийом рибавіріну). Ризик хибно-негативних результатів виникає при загостренні хронічних запальних захворювань [13]. Фактор вартості дослідження також суттєво впливає на можливості використання цих методів.

Суттєвим недоліком методів неінвазивної діагностики є обмежена оцінка активності ХГС, оскільки методи визначення активності базуються на використанні гістологічної шкали METAVIR. Однак, як показали наші дослідження, у більшості хворих на ХГС, особливо з легкою і середньою важкістю перебігу, домінуючою морфологічною ознакою ХГС є білково-гідропічна дистрофія, а не некротичні зміни, і саме з нею пов'язані порушення функції печінки.

Таким чином, можна констатувати, що існуючі неінвазивні або малоінвазивні методики визначення індексу гістологічної активності (ІГА) та гістологічного індексу склерозу (ГІС) у хворих на ХГС мають певні недоліки і потребують удосконалення.

Мета даної роботи – дослідження кореляційних зв'язків між морфологічними та біохімічними характеристиками у хворих на ХГС.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводились на базі НІХТ ім. О.О. Шалімова і ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМН України. Було обстежено 165 хворих на ХГС – чоловіків 118 (71,52%), жінок – 47 (28,48%). Розподіл хворих за віком був наступним: 25 років і менше – 18

(10,9%), 26–35 р. – 54 (32,7%), 36–45 р. – 45 (27,3%), 46–55 р. – 35 (21,25), більше 55 р. – 13 (7,9%); за тривалістю хвороби: 4 роки і менше – 45 (27,3%), 5–8 р. – 68 (41,2%), 9–12 р. – 29 (17,6%), 13–16 р. – 13 (7,9%), більше 16 р. – 10 (6,1%). Діагноз ХГС обґрунтований даними епідеміологічного анамнезу, клініко-лабораторними показниками (визначали маркери вірусного гепатиту С: анти-HCVIgM, анти-HCVIgG, анти-HCV до корового антигену та неструктурних білків NS3, NS4, NS5; RNA-HCV – в ланцюгово-полімеразній реакції).

Всім хворим були проведені морфологічні дослідження пункційної біопсії печінки. Отриманий біоптат фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну з подальшою стандартною гістологічною обробкою. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном-еозином за методом Ван Гізон, азур II-еозином та реактивом Шиффа (ШИК-реакція). Світлооптичні описові та напівкількісні дослідження біоптатів проводили на мікроскопі BX-43 (Olympus, Японія). Вираженість морфологічних змін оцінювали напівкількісно за шкалою R. Knodell'я з співавт. [14] у власній модифікації з усуненням розриву шкали та введенням градації 2 для оцінки внутрішньодолькової дегенерації і фокального некрозу гепатоцитів та запальної інфільтрації портальних трактів, оскільки вона виявилась значущою при співставленні морфологічних та біохімічних показників. Загальні критерії активності ХГС залишались незмінними: ІГА I – 1–3 бали – мінімальний ступінь активності; ІГА II – 4–8 балів – низький ступінь; ІГА III –

9 – 12 балів - помірний ступінь; ІГАІУ – 13 – 18 балів – високий ступінь активності. Вираженість фіброзу оцінювали за шкалою METAVIR: F0 – фіброз відсутній; F1 – фіброз портальних трактів без наявності септального фіброзу; F2 – портальний фіброз з окремим порто-портальними септами, F3 – множинні септи без ЦП (порто-портальні, порто-центральної та септальної зв'язки); F4 – цироз печінки.

До переліку біохімічних показників входили: загальний білок, альбумін, загальний білірубін, прямий білірубін, калій, натрій, тимолова проба, аланін-амінотрансфераза (АлАТ), аспартат – амінотрансфераза (АсАТ), ЛФ, ГГТП, сечовина, креатинін, ЛДГ. Біохімічні показники представлені в міжнародній системі одиниць СІ. Вони були обрані на основі попереднього статистичного аналізу; за їх середніми значеннями були проаналізовані відповідно до статі, віку, тривалості хвороби та морфологічних змін в печінці.

Статистичний аналіз кількісних показників включав методи варіаційної статистики з визначенням середнього арифметичного та середнього квадратичного відхилення. При множинному співставленні груп для виявлення впливу досліджуваних факторів використовували метод дисперсійного аналізу ANOVA, метод Краскела – Уолліса, медіанний тест, непараметричний критерій Манна – Уїтні U, критерій Фішера. Для статистичної обробки результатів використовували комп'ютерну програму "Statisticafor Windows" (версія 6.0, "StatSoftandInc." 1984-2001, USA).

Результати дослідження

Частота виявлення ступінчастих та мостоподібних некрозів становила 8,5% (12 хворих) і була однаковою у чоловіків і у жінок. Переважав «м'який» некроз (6,06%). Незначна тенденція до збільшення частоти і вираженості некротичних змін була пов'язана з віком та тривалістю захворювання, особливо при збільшенні останньої до 12-16 років. Загалом ступінчасті та мостоподібні некрози не були суттєвою складовою морфологічної картини в даній групі досліджень і тому не співставлялись з біохімічними показниками.

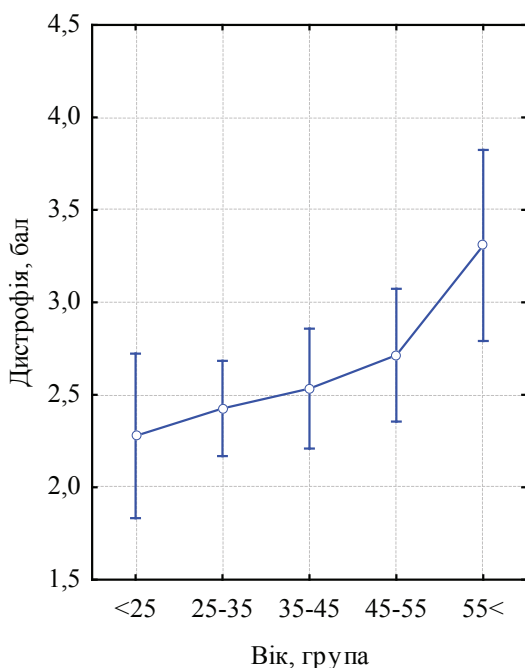
Інтралобулярна дегенерація та фокальні некрози гепатоцитів були провідною морфологічною характеристикою в даній групі хворих на ХГС. Ці явища ми не розглядали окремо для збереження існуючого класифікаційного підходу, прийнятого більшістю дослідників. Але інтралобулярна дегенерація спостерігалась в 100% випадків, а фокальні некрози гепатоцитів з наявністю запальної інфільтрації або без неї мали дещо меншу частоту і різну інтенсивність. Найбільш розповсюдженим варіантом дистрофічних змін була помірно виражена білково-гідропічна та балонна дегенерація з дрібними окремими осередками інтралобулярного некрозу інтенсивністю в 3 бали (37,58%). Ураження паренхіми інтенсивністю в 1, 2 і 4 бали мали частоту 19,39%, 23,64%, 19,39% відповідно. Вираженість дистрофічних змін у жінок є дещо вищою, хоча статистичні відмінності між чоловіками і жінками незначні. Суттєво зростала вираженість інтралобулярної дегенерації з фокаль-

ними некрозами гепатоцитів у осіб віком вище 55 років ($p=0,0097$) (рис. 1а). Ще більшою була залежність між цією ознакою та тривалістю захворювання ($p=0,0001$) (рис. 1б). Найбільша вираженість дистрофічних змін спостерігалась при тривалості захворювання більше 8 років, що можна пояснити не тільки активністю ХГС, а також наявністю супутніх захворювань, зокрема, легеневих та серцево-судинних, які суттєво посилюють стан гіпоксії печінки.

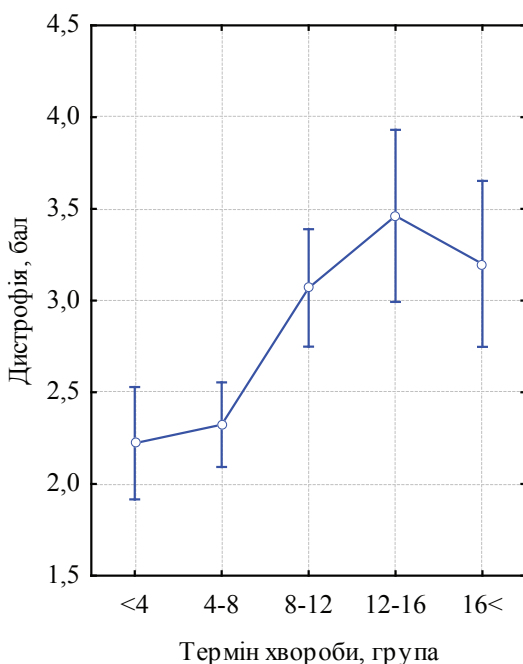
Запальна інфільтрація портальних трактів також є суттєвим елементом дистрофічно-запального процесу при ХГС. Вивчення інтенсивності запальної інфільтрації в досліджуваній групі хворих показало, що переважає запалення інтенсивністю в 3 бали – 43,64%, частота запалення іншої інтенсивнос-

ті суттєво не відрізняється і становить відповідно: 1 бал – 20,0%, 2 бали – 15,76%, 4 бали – 18,18%. Залежність вираженості портального запалення від статі не виявлена, але виявлена висока залежність від віку хворого (рис. 2а) та тривалості захворювання (рис. 2б).

Індекс гістологічної активності, який є узагальнюючим щодо вище згаданих морфологічних характеристик ХГС, в даній сукупності хворих переважно мав інтенсивність в 4-7 балів, тобто переважали дистрофічно-запальні зміни низького ступеню активності (рис. 3). Також виявлена висока залежність ІГА від віку хворого та тривалості захворювання, причому найбільш виражене зростання ІГА спостерігається при тривалості хвороби більше 8 років та віку хворих більше 45 років.

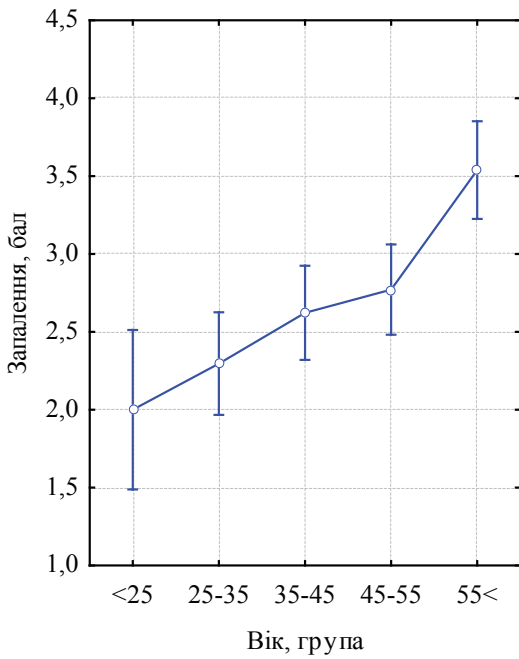


1а

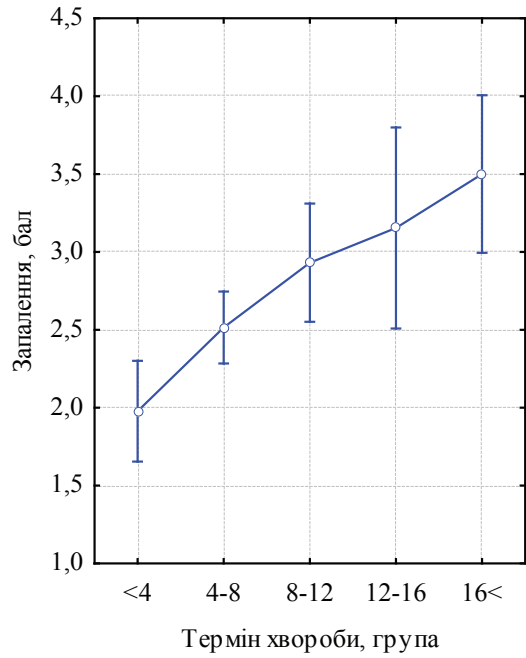


1б

Рис. 1. Залежність між вираженістю інтралобулярної дегенерації з фокальними некрозами гепатоцитів та а) віком хворих; б) тривалістю хвороби.



2а



2б

Рис. 2. Залежність між вираженістю запальної інфільтрації портальних трактів та а) віком хворих; б) тривалістю хвороби.

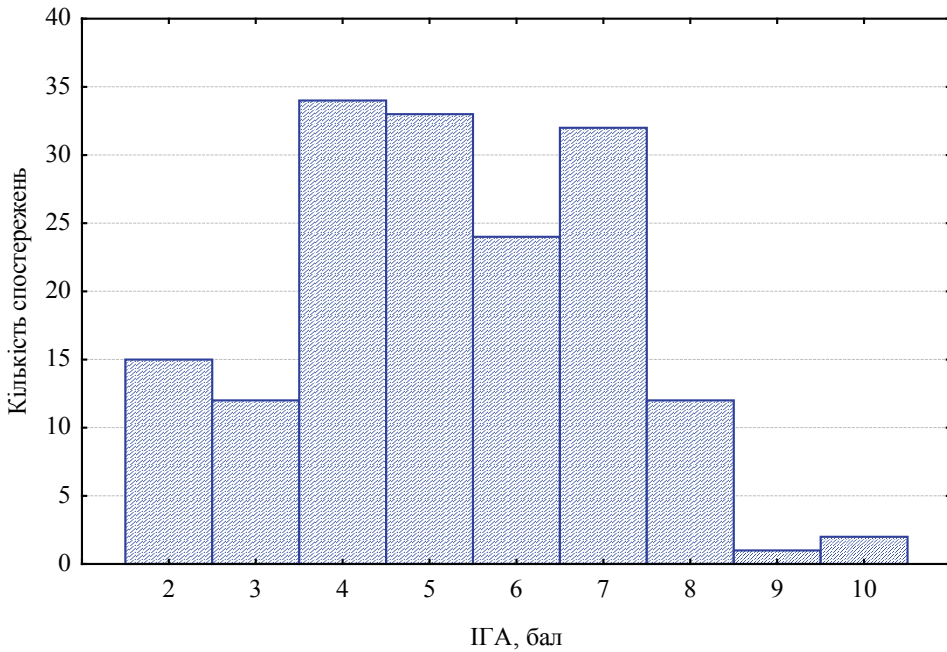


Рис. 3 Гістограма розподілу частоти індексів гістологічної активності

Оскільки ІГА відображає основні тенденції щодо зв'язків морфологічних характеристик із статтю, віком та тривалістю хвороби, подальші співставлення біохімічних і морфологічних характеристик проводили відносно ІГА.

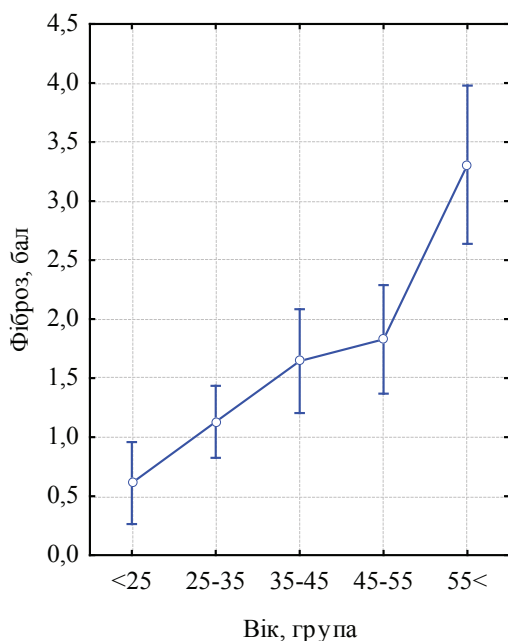
Аналогічні залежності були встановлені і щодо фіброзу печінки. В досліджуваній групі хворих суттєво переважають спостереження з інтенсивністю фіброзу в 1 бал (F1) – 36,97%, випадки з F0 мали частоту 26,06%; випадки з F2, F3 та F4 мали невисоку частоту – 8,49%, 14,55%, 13,94% відповідно. Частота цирозу (13,94%) є близькою до даних інших авторів. Суттєвим є зв'язок між віком хворих ($p=0,0001$) та тривалістю захворювання ($p=0,0001$) (рис. 4а,б), причому у хворих після 35 років та за тривалості захворювання більше 8 років суттєво зростає вірогід-

ність виражених фіброзних змін в печінці та цирозу печінки.

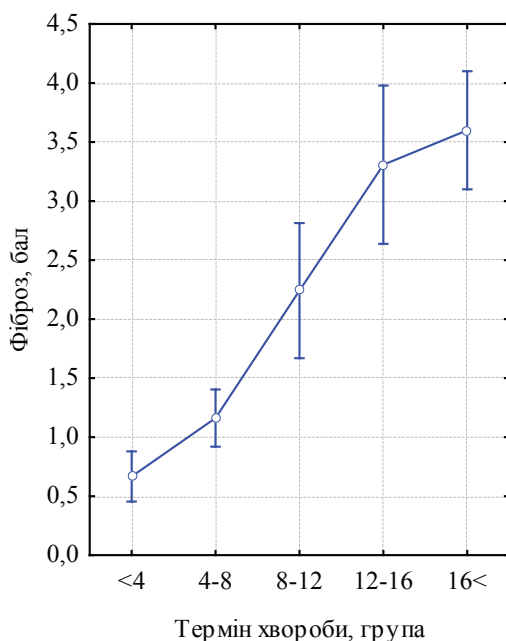
Біохімічні дослідження

В табл. 1 представлена загальна характеристика біохімічних показників хворих на ХГС, яка не відрізняється, в цілому, від даних інших авторів.

Дослідження зв'язків між біохімічними показниками та віком хворих і тривалістю хвороби показало, що в залежності від віку хворих спостерігається чітка тенденція до збільшення середніх значень таких показників: білірубін загальний та прямий, АЛАТ, АсАТ та тимолова проба, що можливо обумовлене зменшенням з віком компенсаторних можливостей печінки. Збільшення тривалості хвороби і, відповідно, кількості уражених гепатоцитів, також веде до підвищення рівня загального та прямого білірубіну;



4а



4б

Рис. 4. Залежність між вираженістю фіброзу та а) віком хворих; б) тривалістю хвороби.

Таблиця 1.

Статистика біохімічних показників

Показник	Середнє значення	Медіана	Мінімум	Максимум	Квартиль	
					25%	75%
Загальний білок (г/л)	77,27±7,29	77,1	56,7	95,0	72,2	82,0
Альбумін (%)	53,51±6,16	52,0	43,3	69,7	49,2	58,3
Білірубін загальний (мкмоль/л)	17,44±13,20	13,8	3,5	113,8	9,8	19,3
Білірубін прямий (мкмоль/л)	2,58±8,72	0,0	0,0	84,1	0,0	1,6
Калій (ммоль/л)	4,49±1,02	4,3	3,7	16,6	4,2	4,6
Натрій (ммоль/л)	140,6±5,2	142	130	151	137	144
Тимолова проба (од)	4,23±2,81	4,0	0,6	15,3	2,0	5,9
АЛАТ (ммоль/л)	1,57±1,12	1,28	0,12	6,70	0,70	2,30
АСАТ (ммоль/л)	0,74±0,51	0,66	0,01	3,20	0,35	0,96
ЛФ (Е/л)	199,2±94,5	185,0	3,0	485	135	231
ГГТП (Е/л)	71,3±92,4	45,0	6,0	789	30	67
Мочевина (ммоль/л)	5,42±1,39	5,5	1,1	10,0	4,5	6,0
Креатинін (мкмоль/л)	92,12±31,41	90,2	51,9	456,0	81,0	99,0
ЛДГ Е/л	291,9±104,4	272	110	560	223	370

підвищуються показники АЛАТ та АСАТ, лужної фосфатази та ГГТП; також знижується показник вмісту загального білка. Спостерігається чіткий паралелізм між динамікою морфологічних та біохімічних характеристик відповідно до віку та тривалості хвороби.

Співставлення біохімічних показників та ІГА показало виражену тенденцію до зміни біохімічних показників залежно від ступеня ІГА (табл. 2). Вона полягає у зниженні рівня альбуміну, підвищенні загального та прямого білірубіну при зростанні активності процесу. Зростання показників лужної фосфатази, ГГТП та ЛДГ, тимолової проби, АЛАТ та АСАТ є типовим для даної групи спостережень і вказує на посилення цитолізу гепатоцитів, ураження жовчовивідних шляхів та по-

рушення детоксикаційних функцій гепатоцитів (рис. 5, 6).

Посилення фіброзу супроводжується аналогічними тенденціями – знижується рівень альбуміну, підвищуються показники білірубіну; збільшуються – тимолова проба, АЛАТ, АСАТ, ЛФ, ГГТП, креатинін, ЛДГ. Для інших показників тенденція до підвищення або виражена слабо або відсутня (табл. 3). В результаті відмічено чіткий паралелізм між посиленням вираженості дистрофічно-запальних змін в печінці та тенденціями до погіршення біохімічних показників (рис. 7, 8).

В результаті проведених морфологічно-біохімічних співставлень та статистичного аналізу у хворих на ХГС було показано, що найбільш тісний кореляційний зв'язок існує між ІГА і такими показниками як трива-

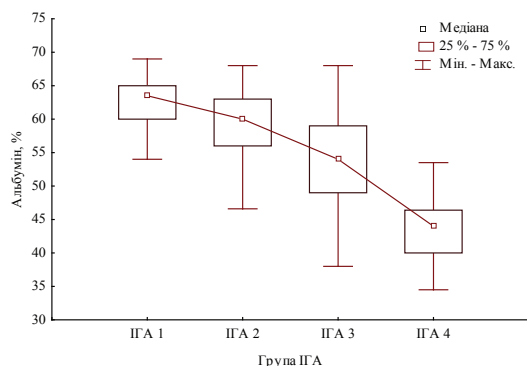


Рис. 5. Динаміка змін показника рівня альбуміну в крові залежно від індексу гістологічної активності.

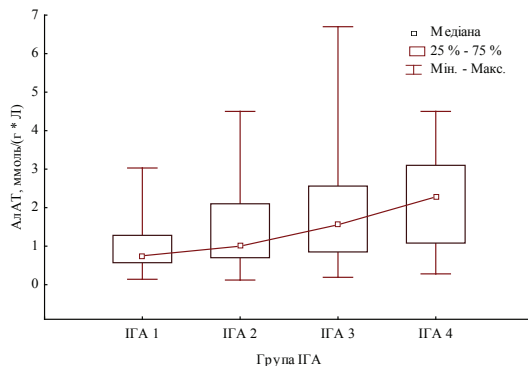


Рис. 6. Динаміка змін показника рівня АЛАТ в крові залежно від індексу гістологічної активності.

Таблиця 2.

Залежність біохімічних показників від ІГА ХГС (бали)

Показник	Середнє значення в групі				ANOVA	
	ІГА 1	ІГА 2	ІГА 3	ІГА 4	F	p
Загальний білок (г/л)	78,6	78,2	76,0	76,3	1,5	0,229
Альбумін (%)	58,0	56,2	51,4	50,3	52,1	0,000
Білірубін загальний (мкмоль/л)	15,1	13,8	15,9	33,1	15,4	0,000
Білірубін прямий (мкмоль/л)	0,67	0,85	1,72	11,80	11,4	0,000
Калій (ммоль/л)	4,41	4,63	4,40	4,53	1,0	0,399
Натрій (ммоль/л)	140,9	139,0	141,6	140,9	2,5	0,064
Тимолова проба (од)	3,52	3,59	4,43	6,26	6,0	0,001
АЛАТ (ммоль/л)	0,98	1,39	1,84	2,25	8,8	0,000
АСАТ (ммоль/л)	0,46	0,68	0,81	1,16	11,2	0,000
ЛФ (Е/л)	191,7	180,0	187,8	283,3	7,6	0,000
ГГТП (Е/л)	57,4	53,3	81,5	106,5	2,2	0,087
Мочевина (ммоль/л)	5,39	5,43	5,42	5,44	0,0	0,999
Креатинін (мкмоль/л)	90,39	89,74	89,93	105,95	1,7	0,177
ЛДГ Е/л	261,8	269,9	310,8	341,4	4,3	0,006

Примітка: ефекти є значущими на рівні $p < 0,0500$

лість захворювання ($p=0,000$) та вік хворих ($p=0,000$). Серед біохімічних показників високу значущість мають рівень альбуміну сироватки крові ($p=0,000$), загального та прямого білірубіну ($p=0,000$), лужної фосфатази ($p=0,000$), тимолової проби ($p=0,001$),

ЛДГ ($p=0,006$), АсАТ ($p=0,000$) та АлаАТ ($p=0,000$). Рівень цих показників суттєво змінюється при зростанні активності процесу.

При співставленні фіброзних змін в печінці та біохімічних характеристик ХГС суттєвими показника-

Таблиця 3.

**Залежність біохімічних показників
від ступеня вираженості фіброзу печінки (бали)**

Показник	Середнє значення в групі					ANOVA	
	F0	F1	F2	F3	F4	F	p
Загальний білок (г/л)	78,7	78,0	74,9	74,1	77,4	2,1	0,087
Альбумін (%)	57,7	55,1	49,0	46,7	50,2	43,1	0,000
Білірубін загальний (мкмоль/л)	15,4	14,0	12,8	16,8	34,0	14,2	0,000
Білірубін прямий (мкмоль/л)	1,01	0,88	0,89	2,15	11,47	8,3	0,000
Калій (ммоль/л)	4,34	4,65	4,37	4,40	4,48	0,8	0,523
Натрій (ммоль/л)	140,1	140,6	139,7	142,3	140,4	0,9	0,479
Тимолова проба (од)	3,83	3,51	4,28	4,55	6,52	5,7	0,000
АлАТ (ммоль/л)	1,09	1,49	1,95	1,83	2,15	4,7	0,001
АсАТ (ммоль/л)	0,47	0,72	0,84	0,85	1,11	7,8	0,000
ЛФ (Е/л)	184,3	189,9	173,3	192,8	274,1	4,7	0,001
ГГТП (Е/л)	48,8	56,9	65,9	106,4	117,8	3,6	0,008
Мочевина (ммоль/л)	5,35	5,38	5,29	5,60	5,55	0,2	0,924
Креатинін (мкмоль/л)	86,56	92,93	84,36	91,75	105,45	1,6	0,172
ЛДГ Е/л	247,0	294,5	291,1	309,5	351,0	4,3	0,002

Примітка: ефекти є значущими на рівні $p < 0,0500$

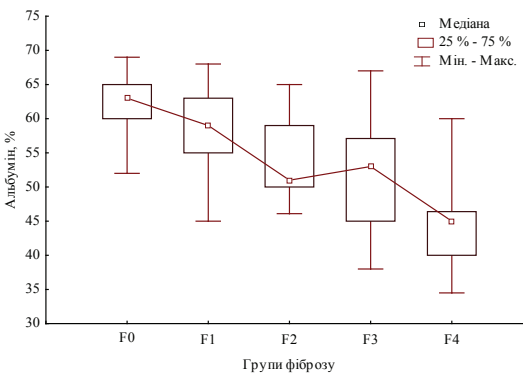


Рис. 7. Динаміка змін показника рівня альбуміну в крові залежно від гістологічного індексу фіброзу.

ми також є тривалість захворювання ($p=0,000$) та вік хворих ($p=0,000$). Серед біохімічних показників – рівень альбуміну ($p=0,000$), загального та прямого білірубіну ($p=0,000$), АсАТ ($p=0,000$) та АлАТ ($p=0,001$), лужної фосфатази ($p=0,001$), тимолової про-

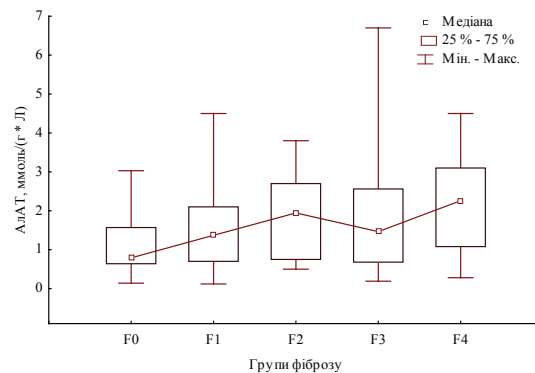


Рис. 8. Динаміка змін показника рівня АлАТ в крові залежно від індексу гістологічної активності.

би ($p=0,000$), ЛДГ ($p=0,002$) і ГГТП ($p=0,008$). Останній свідчить про ураження жовчних шляхів.

Таким чином, результати проведених досліджень вказують, що загальнодоступні біохімічні показники знаходяться в тісному кореляційно-

му зв'язку з морфологічними характеристиками печінки у хворих на ХГС, причому не завжди величини цих показників виходять за межі норми – важливою є динаміка їх змін. Саме тому доцільним і перспективним є

подальший пошук можливостей неінвазивної діагностики ІГА і фіброзу печінки на основі використання загальнодоступних стандартних біохімічних та інших лабораторних і клінічних досліджень.

Література

1. Массимо Пінціані. Еволюція фіброзу печінки // Рос. журн. гастроентерології, гепатології. – 2002. – №5. – С. 4-9.
2. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
3. Практическая гепатология / Под ред. акад. Н.А. Мухина. – М.: ООО «Проект МЫ», 2004. – 296 с.
4. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити. / М.А. Андрейчин. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 51 с.
5. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени. – К.: НМУ ім. О.О. Богомольця, видавництво «Медична Україна». // Сучасні інфекції. – 2007. – №4. – С. 4-9.
6. Beaugrand M. How to assess liver fibrosis and for what purpose? // J. of Hepatology. – 2006. – Vol. 44, #3. – P. 444 – 445.
7. Blanc J.F., Bioulac-Sage P., Balabaud C., Desmouliere A. Investigation of liver fibrosis in clinical practice // Hepatol. Res. – 2005. Vol. 27.
8. Fallowfield J.A., Kendall T.J., Iredale J.P. Reversal of fibrosis: no longer a pipe dream? // Clin. Liver Dis. – 2006. – Vol. 10, #3. – P. 481-497.
9. Ishak K., et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis // J. Hepatol. – 1995. – Vol. 22. – P. 696 – 699.
10. Beaugrand M. Fibroscan: instructions for use // Gastroenterologie Biologique et Clinique. – 2006. Vol. 30, # 4. – P. 513 – 514.
11. Голубовская О.А. 3D-визуализация как дополнение к ультразвуковой диагностике различных поражений печени / О.А. Голубовская // Сучасні інфекції. – 2007. – №3. – С. 26 – 30.
12. Буеверов А.О. Эластография – новый метод неинвазивной диагностики фиброза печени / А.О. Буеверов, Л.Я. Воликовский, Е.В. Тесаева // Гептод. форум. – 2007. – №2. – С. 14-18.
13. Biomarkers as a first – line estimate of injury in chronic liver diseases: time for a moratorium on liver biopsy? / T. Poynard, V. Ratziu, Y. Benhamou et al. // Gastroenterology. – 2005. – №128. – P. 1146-1148.
14. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // Hepatology. – 1981. – Vol. 4. – P. 431-435.